N° 14.

ALCALIMÉTRIE

DES

ALCALOÏDES

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à l'Ecole supérieure de Pharmacie de Montpellier

Le Juin 1901

PAR

A. ASTRUC

Pharmacien Supérieur
Licencié ès sciences (Zoologie, Botanique, Géologie, Chimie générale, Minéralogie)
Préparateur à l'Ecole supérieure de Pharmacie
Membre de la Société chimique de Paris

Pour obtenir le titre de Docteur de l'Université de Montpellier

(MENTION PHARMACIE)

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

JURY : { MM. MASSOL, *Président.*
ASTRE, *Professeur.*
JADIN, *Chargé de Cours.*

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DELORD-BOEHM ET MARTIAL
IMPRIMEURS DU BULLETIN DE PHARMACIE DU SUD-EST

1901

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE MONTPELLIER

PROFESSEURS

MM. G. MASSOL (I. P. ✿), DIRECTEUR.	*Physique.*
L. COURCHET (I. P. ✿).....	*Hist. natur. des médicaments et Botanique.*
C. ASTRE (I. P. ✿).....	*Chimie générale.*
PLANCHON (A. ✿).....	*Matière médicale.*
JADIN (A. ✿), chargé du cours....	*Pharmacie.*
FONZES-DIACON (A. ✿), ch. du c.	*Chimie analytique et Toxicologie.*

COURS COMPLÉMENTAIRES ET AUXILIAIRES

MM. JADIN, agrégé.....	*Pharmacie galénique.*
IMBERT, agrégé.....	*Chimie minérale.*
FONZES-DIACON, agrégé.....	*Analyse qualitative.*
BELUGOU (A. ✿), chargé du cours	*Minéralogie et Hydrologie*
GAUCHER (A. ✿), chargé du cours	*Botanique cryptogamique.*

AGRÉGÉS

MM. JADIN (A. ✿).
IMBERT (A. ✿).
FONZES-DIACON (A. ✿).
GAUCHER (A. ✿), Chargé des fonctions.

Secrétaire : H. GOT (I. P. ✿).

NOTA.— L'École de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

A MONSIEUR CHARLES ASTRE

DOCTEUR ÈS-SCIENCES

PROFESSEUR DE CHIMIE GÉNÉRALE A L'ÉCOLE DE PHARMACIE

DE MONTPELLIER

Hommage de respectueuse reconnaissance.

A. ASTRUC.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546810_0099

ALCALIMÉTRIE DES ALCALOÏDES

INTRODUCTION[1]

Dans un travail récent[2] sur l'*Alcalimétrie et l'acidimétrie dans la série organique*, j'ai spécialement étudié l'action exercée par les amines, les phénols et les acides organiques sur certains réactifs indicateurs habituellement employés en acidimétrie (hélianthine A, teinture de tournesol, tournesol orcine, acide rosolique, phénolphtaléine, bleu Poirrier).

Partant des idées de M. Berthelot sur la constatation de la neutralité chimique au moyen de divers réactifs, et sur le déplacement réciproque de l'acide ou de la base de l'indicateur par l'acide ou la base réagissants, j'ai longuement insisté sur les relations qui existent entre les données thermochimiques et les résultats acidimétriques ou alcalimétriques. J'ai montré par cette étude comparative « que les phé-

[1] Travail fait au laboratoire de chimie générale de l'Ecole supérieure de Pharmacie de Montpellier.

[2] Thèse de pharmacien supérieur. Montpellier 1900.

nomènes alcalimétriques et acidimétriques d'un corps sont à la fois sous la dépendance des diverses fonctions de ce corps et du réactif colorant employé ».

Je ne reviendrai pas, dans un mémoire du même genre, sur la partie historique de ce travail, pas plus que sur la partie expérimentale.

Depuis lors, en collaboration avec M. Murco [1], j'ai étendu ces notions aux aldéhydes et aux acétones ; les résultats acidimétriques obtenus seront, sans doute, prochainement confirmés par l'un de nous au moyen des données thermochimiques.

Mais il existe une classe très importante de bases organiques qu'on désigne sous le nom d'alcaloïdes végétaux, dont l'alcalimétrie est à peine ébauchée. Schlœsing, Brande, Liecke, Draggendorff, ont fait quelques expériences sur la conicine et la nicotine, en employant le tournesol seulement, comme réactif indicateur. D'autres auteurs se sont également occupés, après eux, du dosage de quelques alcaloïdes et surtout de sels d'alcaloïdes (Dietrich, Plugge, Léger, Keller, Barthe, etc., le procédé de dosage de ce dernier est d'ailleurs celui qui est généralement indiqué dans les ouvrages classiques). Lyman Kébler [2] a déterminé la sensibilité de divers indicateurs (bois de brésil, cochenille, hématoxyline, tournesol, méthylorange), vis-à-vis de certaines bases végétales (quinine, strychnine, morphine, cocaïne). Récemment M. Falières [3] a proposé pour le titrage des alcaloïdes d'employer une solution d'oxyde de cuivre ammoniacal, et enfin

[1] C. R., t. CXXXI, p. 943.

[2] Moniteur scient. de Quesneville. 1896, t. I, p. 210.

[3] Journ. pharm. et chimie (6), t. X, p. 417.

M. Gordin[1] a indiqué une méthode alcalimétrique pour doser les alcaloïdes salifiables, après précipitation de leur sel par l'iodure de potassium ioduré.

D'autre part, les données thermochimiques relatives à cette classe de corps sont des plus restreintes.

On ne connaît guère que les travaux de Colson[2] sur la nicotine, ceux de Colson et G. Darzens[3] sur la quinine, et la thèse récente de M. Leroy[4] sur les alcaloïdes de l'opium.

Frappé du fait que les chaleurs de neutralisation, par suite de réactions d'ordre secondaire (dissolution, formation d'hydrates, etc.), ne donnent pas la mesure réelle de l'affinité chimique, que pour déterminer celle-ci, il faut mesurer les chaleurs de formation des sels solides, à partir de tous les éléments solides, je me suis demandé si l'eau employée comme dissolvant en acidimétrie ou en alcalimétrie, tout en exerçant sur certains sels à acide ou à base faibles une action dissociante, ne diminuait pas la sensibilité des réactifs indicateurs.

J'ai supposé qu'en opérant en milieu moins dissociant, et que je désignerai sous le nom de milieu neutre, on éliminerait, ou du moins on atténuerait fortement cette cause d'erreur ; les indications des colorants seraient dès lors plus précises et plus sûres. C'est ce que l'expérience m'a permis de vérifier.

Conformément aux théories actuellement admises sur la constitution des corps dissous, M. Leroy pense qu'une base et un acide en solution sont dissociés en deux ions, et cela

[1] Bul. Soc. chim. (3), t. XXIV, p. 473.

[2] Ann. phys. et chim. (6), t. XIX, p. 409.

[3] C. R., t. CXVIII, p. 250.

[4] Thèse de doctorat ès sciences physiques. Paris 1900.

d'autant mieux « que l'intensité de la fonction acide ou basique est plus accentuée » ; en outre, ce degré de dissociation dépend encore de la nature du solvant : « l'eau, dit-il, paraît posséder ce pouvoir dissociant au plus haut degré, tandis que l'alcool ne le possède qu'à un degré moindre ». Et l'auteur conclut que les propriétés des acides et des bases dissous dans l'alcool « doivent apparaître comme affaiblies ».

S'il est vrai que, dans beaucoup de cas, une base influence certains réactifs indicateurs lorqu'elle est dissoute dans l'eau, alors qu'en solution alcoolique ou benzénique elle est sans action sur ces mêmes colorants, il ne faut pas oublier non plus, que des fonctions basiques ou acides très peu énergiques ne sont souvent pas décelables à certains réactifs, en milieu aqueux ; il n'en est pas ainsi en liquide neutre.

Je montrerai, en effet, que certains alcaloïdes (ecgonine, morphine, par exemple possédant à la fois des propriétés acides et basiques, agissent, en solution dans l'eau, sur les indicateurs, d'une façon peu satisfaisante, alors que par la méthode nouvelle que je préconise « alcalimétrie et acidimétrie en milieu neutre », les diverses fonctions de ces corps sont très nettement décelées.

Si l'on évite l'action dissociante de l'eau, c'est-à-dire si l'on emploie l'alcool ou la benzine comme dissolvants, les propriétés respectives d'un acide ou d'une base faibles sont donc bien caractérisées.

Ces données sont d'ailleurs susceptibles d'être étendues à bon nombre de corps. J'ai constaté que les acides aminobenzoïques par exemple, en solution aqueuse, sont sans action nette sur l'hélianthine A, et qu'en présence de phénolphtaléine ils sont saturés par une molécule d'alcali. En solution dans l'alcool absolu, non seulement la fonction acide

CO^2H est décelée au moyen de la phénolphtaléine, mais la caractéristique AzH^2 est décelée par l'hélianthine A pour les acides méta et para; ces deux corps sont très nettement alcalins à ce réactif. L'acide orthoaminobenzoïque n'agit pas sur le méthylorange dans ces conditions, probablement à cause du voisinage des deux fonctions acide et basique.

J'ai remarqué, en outre, que l'acide parabanique en milieu aqueux est sensiblement neutre aux réactifs indicateurs étudiés, et même à la phtaléine du phénol, caractérisant pourtant une fonction acide faible. Par contre, dissous dans l'alcool absolu, ce corps est très approximativement bibasique vis-à-vis de ce colorant.

L'action dissociante de l'eau est indiscutable; si à une solution alcoolique d'acide parabanique, on ajoute une solution alcoolique de potasse en quantité telle que la saturation de l'acide en présence de phénolphtaléine ne soit pas totalement effectuée, et qu'on verse de l'eau distillée dans ce mélange, on voit aussitôt apparaître la teinte rosée caractéristique du colorant en milieu alcalin; pour décolorer le liquide, il faut l'additionner d'une quantité d'acide chlorhydrique proportionnelle à la potasse déjà mise en œuvre.

Les liquides employés pour les solutions exercent donc une influence considérable sur les réactions alcalimétriques, ou acidimétriques, et, comme il existe un parallélisme complet entre ces réactions et les données thermochimiques, on peut déjà concevoir combien des mesures calorimétriques effectuées en milieu neutre seront fécondes en résultats.

Comme dissolvant neutre, j'ai employé la benzine, de préférence à tout autre corps; pour certains alcaloïdes insolubles dans ce liquide, j'ai opéré avec l'alcool amylique, l'alcool absolu ou un mélange d'éther et de benzine.

Les résultats obtenus avec un même alcaloïde en solution dans ces divers liquides ont été continuellement constants; d'où, par analogie, les résultats fournis par ceux dont la solution n'a pu être faite que dans un quelconque de ces milieux, doivent être considérés comme présentant le même degré de certitude que si les déterminations avaient pu être effectuées dans les autres dissolvants.

Parmi les nombreux réactifs colorants qui existent, je me suis borné à l'usage de l'hélianthine A en solution aqueuse et amylique, de l'acide rosolique et de la phtaléine du phénol en solution alcoolique. J'ai déjà eu l'occasion de montrer que le tournesol, le tournesol orcine, qui dans l'échelle de Glaser [1] sont classés, ainsi que l'acide rosolique, parmi les réactifs intermédiaires, donnent des résultats identiques à ce dernier; c'est pourquoi, j'ai simplement retenu l'acide rosolique, à cause de la possibilité de son emploi en solution alcoolique.

L'alcali dont je me suis servi était une solution décinormale de potasse dans l'alcool absolu, se saturant exactement avec une solution aqueuse décinormale d'acide sulfurique.

La solution acide, en milieu neutre, a été préparée par dissolution d'acide chlorhydrique gazeux, sec, dans l'éther, et par addition d'un mélange d'éther et de benzine à parties égales environ, jusqu'à ce que 10 centimètres cubes de cette solution saturent 10 centimètres cubes de la solution alcaline précédente.

De plus, l'emploi de cette solution acide a été fait au moyen de la burette spéciale automatique de Lanquetin pour liquides volatils, de façon à éviter autant que possible le chan-

[1] Zeitsch. f. analyt. chemie 1899, p. 273.

gement du titre, lequel était d'ailleurs vérifié de temps en temps.

Ces précautions prises, j'ai poursuivi comparativement l'alcalimétrie des alcaloïdes en solution aqueuse, et en milieu neutre, en suivant la classification indiquée par Pictet [1], qui tient compte des noyaux fondamentaux dont dérivent ces bases végétales.

La constitution de tous les alcaloïdes n'est pas encore nettement établie ; j'étudierai spécialement ceux dont la formule présente le plus grand degré de certitude.

Considérés actuellement comme dérivant d'un noyau pyridique, quinoléique, isoquinoléique, ou tout autre, il me paraît indispensable de faire précéder l'alcalimétrie de chaque groupe par celle du composé qui renferme l'azote basique, et dont dépendent généralement les propriétés alcalines plus ou moins prononcées de l'alcaloïde.

Je présente donc, en quelques pages, l'étude alcalimétrique des alcaloïdes, en faisant ressortir que les différences d'énergie basique d'un même groupe ne sont pas toujours décelables aux réactifs, si l'on emploie l'eau comme dissolvant, mais qu'elles sont nettement mises en évidence, par la comparaison des résultats fournis en milieu neutre ; je montre, s'il y a lieu, les relations qui existent entre cette étude et les données thermochimiques déjà connues ; et je donne quelquefois des aperçus sur les résultats qui me paraissent devoir être fournis par les études calorimétriques auxquelles je me livre.

[1] La constitution chimique des alcaloïdes végétaux, par Aimé Pictet. Masson, éditeur, Paris.

Mon travail comprend donc les divisions suivantes :

1° Alcaloïdes dérivés de la pyridine ;

2° — — tropanine ;

3° — — quinoléine ;

4° — — l'isoquinoléine ;

5° — renfermant très probablement le noyau pyridique, mais dans un état de condensation encore inconnu ;

6° Alcaloïdes dérivés de la purine ;

7° Conclusions.

CHAPITRE PREMIER

Alcaloïdes dérivés de la pyridine.

On range dans cette classe un certain nombre d'alcaloïdes possédant dans leur molécule, soit le noyau de la pyridine, soit celui de la pipéridine. Néanmoins, au point de vue de l'affinité chimique de ces corps, une distinction mérite d'être établie. Suivant qu'on a affaire à l'un ou à l'autre, l'azote possède des propriétés basiques plus ou moins prononcées, qu'il convient de mettre d'abord en relief.

Pyridine. — Pipéridine. — Les chaleurs de neutralisation de la pyridine et de la pipéridine ont été déterminées par M. Berthelot[1]. Une molécule d'acide chlorhydrique dissous dégage $5^{Cal.}10$ avec la pyridine et $13^{Cal.}32$ avec la pipéridine, également dissoutes.

Vis-à-vis des indicateurs colorants, la pyridine en solution aqueuse est neutre à la phénolphtaléine et franchement alcaline à l'acide rosolique, quoique non exactement dosable à ce réactif ; le dosage, en présence d'hélianthine A, présente la justesse la plus grande.

[1] Ann. phys. et ch. (6), t. XXI. p. 375 et 381.

Avec une solution de pyridine effectuée en milieu neutre (alcool absolu, alcool amylique, benzine), l'alcalinité est seulement décelée au méthylorange.

Par contre, la pipéridine se conduit, en solution aqueuse, et en présence des trois indicateurs usités, comme une base également monovalente ; de plus, en milieu benzénique ou amylique, tout en étant neutre à la phénolphtaléine, elle exige une molécule d'acide chlorhydrique pour la saturation en présence de l'hélianthine A, et de l'acide rosolique.

Données alcalimétriques fournies par ces deux corps :

CORPS EXAMINÉS	HCl CORRESPONDANT A UNE MOLÉCULE DE SUBSTANCE					
	EN SOLUTION AQUEUSE			EN SOLUTION NEUTRE		
	Hélianthine	Acide rosolique	Phtaléine	Hélianthine	Acide rosolique	Phtaléine
Pyridine	mol. 0.98	mol. 0.88	Neutre	mol. 0.99	Neutre	Neutre
Pipéridine.....	1.00	1.00	mol. 1.00	1.00	mol. 1.00	—

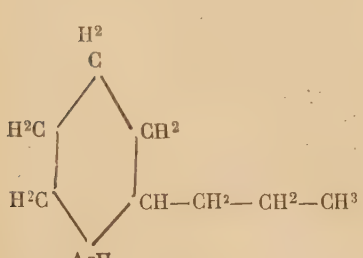
Bien que différents entre eux, ces résultats sont ici du même ordre, que l'on opère soit en solution aqueuse, soit en solution neutre. Ils démontrent très nettement la différence d'affinité pour les acides qui existe entre la pyridine et la pipéridine ; la première possède une énergie basique notablement inférieure à celle de son composé hexahydruré.

Ainsi donc, les différences constatées thermochimiquement par M. Berthelot entre ces deux bases sont rendues manifestes par l'emploi de la phénolphtaléine ou de l'acide rosolique, suivant que la neutralisation est effectuée en milieu aqueux ou en milieu neutre.

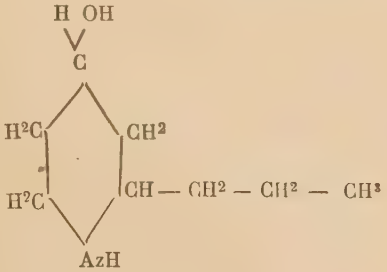
Parmi les bases végétales dérivées de la pyridine et de la

pipéridine, j'ai étudié certains alcaloïdes de la cigüe (conicine, conhydrine), un alcaloïde du genêt à balais (spartéine), un alcaloïde du poivre blanc ou noir (pipérine), un alcaloïde des feuilles du tabac (nicotine) et enfin un alcaloïde du jaborandi (pilocarpine).

Conicine — Conhydrine. — Les formules de constitution de la conicine et de la conhydrine sont nettement définies. On les représente par les schémas :



(Conicine)



(Conhydrine)

qui font considérer la conicine comme la modification droite de l'α propylpipéridine, et la conhydrine comme une conicine hydroxylée [1].

Elles se comportent toutes deux, en solution aqueuse, comme des bases fortes, les réactifs virant lorsqu'à une molécule de substance on a ajouté une molécule d'acide chlorhydrique.

En milieu amylique ou benzénique, elles sont neutres à la phénolphtaléine, mais nettement bases monovalentes à

[1] Les formules de constitution des alcaloïdes admises dans le présent mémoire sont tirées de l'ouvrage de M. A. Pictet ; je renvoie donc à cet auteur, pour tout ce qui intéresse les questions de synthèse et de discussion de ces formules.

l'acide rosolique et à l'orangé Poirrier n° 3. Ces réactions sont identiques à celles fournies par la pipéridine dans les mêmes conditions de dissolution.

Les résultats ci-dessus sont réunis plus loin dans un tableau d'ensemble.

Spartéine. — Si l'on examine l'alcalimétrie de la spartéine en solution aqueuse ou hydroalcoolique, on constate que l'acide rosolique et la phtaléine du phénol révèlent une première fonction basique, et le méthylorange une deuxième. La spartéine possède donc deux basicités différentes, fait analogue à celui que j'indiquerai plus loin à propos de la nicotine ; des mesures thermochimiques permettront, probablement, de confirmer cette manière de voir.

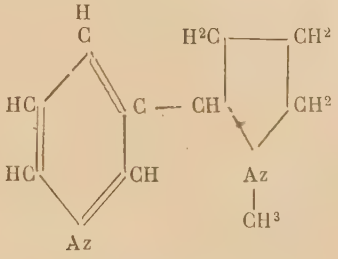
Dissoute dans l'alcool absolu, la spartéine est neutre à la phénolphtaléine, et les résultats fournis par l'acide rosolique et l'hélianthine A sont comparables à ceux obtenus en solution aqueuse. (Voir le tableau ci-après).

Les expériences ci-dessus présentent un certain intérêt. On ne connaît pas, en effet, d'une façon sûre la constitution de la spartéine ; on prétend seulement qu'elle renferme un noyau pyridique, et peut-être deux. Les résultats précédents montrent : 1° Que le noyau pipéridique et non pyridique se trouve dans la molécule de la spartéine, puisque celle-ci en milieu neutre est monovalente vis-à-vis de l'acide rosolique, comme la pipéridine elle-même (on a déjà vu que la pyridine en solution benzénique n'a pas d'action sur ce colorant) ; 2° Que le reste de la molécule de l'alcaloïde ne paraît pas renfermer le noyau pyridique, puisque en solution aqueuse la deuxième basicité est simplement décelée par l'hélianthine A (on sait que la pyridine, dans ce dissolvant, influe encore sur l'acide rosolique).

Pipérine. — La pipérine est regardée comme un véritable sel de pipéridine, dans laquelle l'atome d'hydrogène imidique serait remplacé par le radical de l'acide pipérique.

Cette base est extrêmement faible ; elle ne possède aucune réaction alcaline, que l'expérience soit effectuée en milieu aqueux ou en milieu neutre.

Nicotine. — La nicotine est considérée comme étant constituée par le noyau pyridique joint à celui de la méthylpyrrolidine :



Il résulte des chaleurs de neutralisation déterminées par M. Colson [1] que la nicotine possède deux fonctions basiques différentes : la première molécule d'HCl dégage $8^{Cal},05$ et la seconde $3^{Cal},47$.

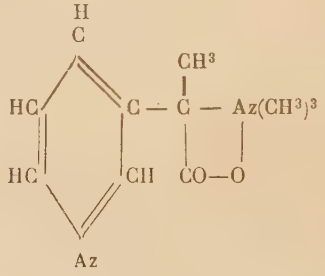
Et en réalité, lorsqu'on examine l'action exercée sur les réactifs colorants par une solution aqueuse de nicotine, on s'aperçoit que le virage de l'hélianthine, tout en ne se produisant pas d'une façon brusque, s'effectue cependant bien après l'addition d'une molécule d'acide à une molécule d'alcaloïde. L'acide rosolique indique, comme dans la sparteïne, une seule basicité, et la phtaléine ne donne pas de résultat précis, bien que la solution soit alcaline à ce réactif.

[1] Ann. de phys. et de Chim. (6), t. XIX. p. 409.

La nicotine agit tout autrement, si elle est dissoute dans l'alcool amylique ou dans la benzine ; elle est alors neutre à la phtaléine du phénol ainsi qu'à l'acide rosolique, et la seconde basicité est révélée par l'hélianthine A.

L'alcalimétrie de la nicotine permet donc, comme la thermochimie, de démontrer l'existence dans cet alcaloïde de deux fonctions basiques différentes, fait qui concorde d'ailleurs avec la formule de constitution actuellement adoptée.

Pilocarpine. — On admet généralement que la pilocarpine est le dérivé méthylé et pyridylé de la bétaïne proprement dite ; sa formule serait :



Cette constitution étant admise et, d'autre part, la bétaïne n'influençant pas les réactifs indicateurs, les réactions alcalimétriques de la pilocarpine doivent essentiellement dépendre du noyau pyridique qu'elle renferme. C'est, en effet, ce qui est confirmé par l'expérience.

L'alcalimétrie, effectuée avec la pilocarpine en solution aqueuse et les réactifs déjà cités, révèle une seule basicité, non seulement à l'hélianthine, mais encore à l'acide rosolique ; la phénolphtaléine n'est pas influencée.

En solution amylique ou benzénique, aucune indication

n'est fournie par les deux derniers colorants, le méthyl-orange seul indique la fonction basique. Ce sont là les réactions déjà indiquées à propos de la pyridine elle-même.

Je résume dans le tableau suivant l'alcalimétrie des alcaloïdes à noyau pipéridique et pyridique que je viens d'étudier.

CORPS EXAMINÉS	HCl CORRESPONDANT A UNE MOLÉCULE D'ALCALOÏDE :					
	EN SOLUTION AQUEUSE			EN SOLUTION NEUTRE		
	Hélianthine	Acide rosolique	Phtaléine	Hélianthine	Acide rosolique	Phtaléine
	mol.	mol.	mol.	mol.	mol.	
Conicine	0.96	0 90	0.90	1.01	1.00	Neutre
Conhydrine... ...	1.00	0.93	0.92	1.00	1,00	id.
Spartéine.....	1.87	1.01	1.00	Entre 1 et 2mol.	1.00	id
Pipérine	Neutre	Neutre	Neutre	Neutre	Neutre	id.
Nicotine.....	Entre 1 et 2mol	mol. 1.01	Alcaline	Entre 1 et 2mol.	id.	id.
Pilocarpine	1.00	1.00	Neutre	1.00	id.	id.

En résumé, d'après leurs réactions alcalimétriques, les alcaloïdes dérivés de la pyridine semblent former deux classes distinctes, possédant chacune des propriétés basiques particulières, suivant que le groupement pyridique ou pipéridique fait partie de la molécule.

L'énergie basique propre à chacune de ces deux classes est, d'ailleurs, tout à fait comparable à celle des deux bases dont elles dérivent (pyridine, pipéridine).

CHAPITRE II

Alcaloïdes dérivés de la tropanine

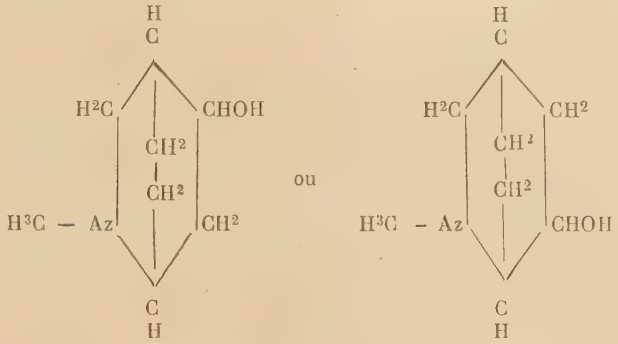
Dans le groupe des alcaloïdes dérivés de la tropanine, j'étudierai d'abord la tropanine et quelques-uns de ses éthers (alcaloïdes des solanées : atropine, hyoscyamine) ; ensuite l'ecgonine et quelques alcaloïdes du coca (benzoylecgonine, cocaïne).

Tropine.— La tropine, que M. Ciamician a proposé de désigner sous le nom de *tropanine*, constitue le produit basique de la saponification de la plupart des alcaloïdes des solanées. Au point de vue alcalimétrique, c'est une base forte ; en solution aqueuse, elle agit sur tous les réactifs étudiés, et en solution neutre l'acide rosolique et l'hélianthine seuls virent lorsqu'à une molécule d'alcaloïde on a ajouté sensiblement une molécule d'acide chlorhydrique.

Ces réactions, tout à fait comparables à celles que fournit la pipéridine elle-même, montrent, d'une façon simple, que l'azote basique doit appartenir à un noyau pipéridique.

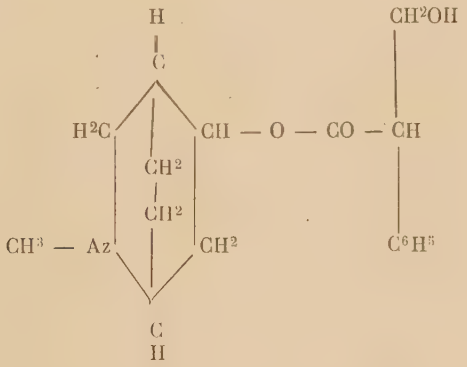
Or, bien que la synthèse n'ait pas encore été réalisée, on attribue à la tropanine la formule suivante, résultant de

l'association d'un noyau pipéridique et d'un noyau benzénique par l'intermédiaire de quatre atomes de carbone communs :



Les réactions alcalimétriques que j'indique concordent donc parfaitement avec cette manière de voir.

Atropine, Hyoscyamine. — La formule de constitution de la tropanine étant admise, celle de l'atropine et de l'hyoscyamine, isomères stéréo chimiques, est représentée par le schéma :



Ce sont des tropates de tropine qui, en solution dans l'eau,

sont exactement dosables par l'un quelconque des trois réactifs indicateurs étudiés.

Il est intéressant de remarquer que l'alcalimétrie ainsi effectuée n'indique pas exactement la mesure de l'énergie basique de ces corps.

Etant donné que l'atropine et l'hyoscyamine sont des éthers de la tropine, le radical électronégatif de l'acide tropique, introduit dans la molécule de cette dernière, doit, *a priori*, en diminuer les propriétés basiques.

Or, en employant l'eau comme dissolvant, la neutralisation de la tropanine, de l'atropine et de l'hyoscyamine ne présente pas de différence sensible.

Il n'en est plus ainsi en liquide neutre. Alors que dans ce milieu la tropine peut encore être dosée en présence d'acide rosolique, l'atropine et l'hyoscyamine sont parfaitement neutres à ce réactif. L'hélianthine seule indique la fonction basique de ces derniers alcaloïdes.

Résultats alcalimétriques fournis par les trois corps précédents :

CORPS EXAMINÉS	HCl CORRESPONDANT A UNE MOLÉCULE D'ALCALOÏDE :					
	EN SOLUTION AQUEUSE			EN SOLUTION NEUTRE		
	Hélianthine	Acide rosolique	Phtaléine	Hélianthine	Acide rosolique	Phtaléine
	mol.	mol.	mol.	mol.	mol.	
Tropine.....	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	Neutre
Atropine.....	0.98	0.98	0.94	1.00	Neutre	—
Hyoscyamine.....	1.00	0 98	0.96	1.00	—	—

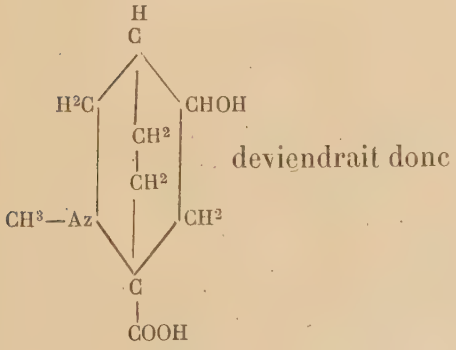
Ainsi se trouve démontrée, grâce à ce mode opératoire nouveau, la diminution de basicité dans les alcaloïdes des

Solanées, affaiblissement qui sera aussi décelé sans nul doute, au calorimètre, en employant les mêmes dissolvants.

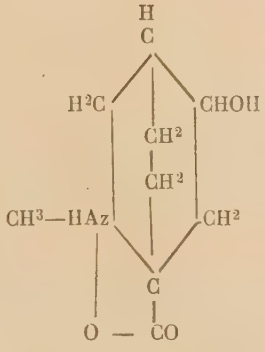
Ecgonine. — L'alcaloïde provenant de la saponification de toutes les cocaïnes porte le nom d'ecgonine.

C'est un corps qui, considéré par M. Einhorn, comme le dérivé carboxylé de la tropine, est à la fois base tertiaire, alcool monoatomique et acide monovalent. Mais l'alcalimétrie ou l'acidimétrie effectuées à la façon ordinaire, c'est-à-dire avec l'eau comme dissolvant, ne mettent nullement en lumière ces diverses fonctions : aucun réactif n'est influencé par une solution aqueuse d'ecgonine. D'ailleurs, la neutralité au tournesol avait déjà fait admettre par M. Einhorn, que, dans l'ecgonine libre, les fonctions basique et acide se saturent réciproquement en formant une sorte de bétaïne, ce noyau bétaïnique étant naturellement rompu, dans la formation des sels.

La formule de l'ecgonine :



deviendrait donc



Toutefois, si la solution est faite dans la benzine ou l'alcool amylique, les résultats sont tout différents ; l'eau n'intervient

plus comme élément de dissociation des sels, et les fonctions acide et basique de l'ecgonine sont très nettement définies. Elle se conduit alors comme base monovalente à l'hélianthine A, comme acide également monovalent à la phtaléine du phénol, et comme corps neutre vis-à-vis du réactif intermédiaire, l'acide rosolique.

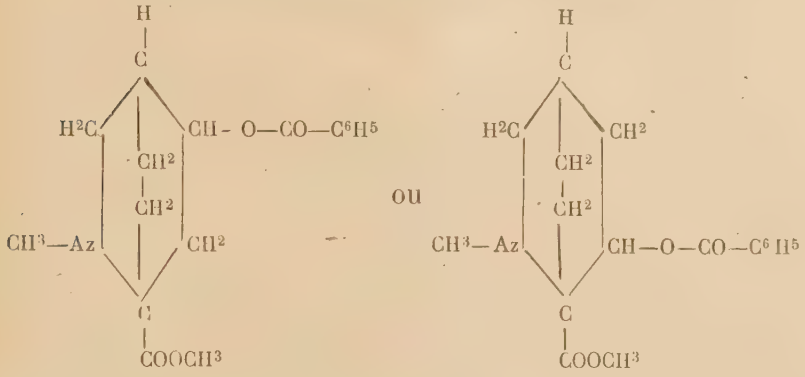
Il y a donc lieu de présumer qu'en mesurant les chaleurs de neutralisation de l'ecgonine, en se servant d'un dissolvant neutre, tel que la benzine, par exemple, on obtiendrait un dégagement de chaleur sensible, par l'action d'une base ou d'un acide.

De plus, par le fait même qu'en solution benzénique l'ecgonine possède une fonction acide nette, la formule bétaïnique de M. Einhorn, dans laquelle les fonctions acide et basique seraient réciproquement saturées, ne paraît pas devoir être admise.

Benzoylecgonine. — Les données déjà mentionnées à propos de l'ecgonine s'appliquent à la benzoylecgonine, alcaloïde qui existe tout formé, en très petites quantités dans les feuilles de coca, et qui est aussi le produit de la saponification partielle de la cocaïne proprement dite. Les propriétés acide et basique de cette substance sont les mêmes que pour l'ecgonine, et donnent lieu aux mêmes observations.

Cocaïne proprement dite. — Les cocaïnes, qui sont les alcaloïdes les plus importants des feuilles de coca, sont des éthers de l'ecgonine.

La cocaïne proprement dite ou méthylbenzoylecgonine a une constitution représentée par la formule :



Elle se conduit en solution dans l'eau vis-à-vis des réactifs comme possédant une caractéristique basique (le virage à la phtaléine manque cependant de clarté .

En solution neutre, elle ne fait point virer la phtaléine du phénol, ni l'acide rosolique, mais elle est assez approximativement dosable à l'orangé Poirrier n° 3.

Le tableau suivant contient les résultats fournis par l'ecgonine, la benzoylecgonine et la cocaïne.

CORPS EXAMINÉS	HCl CORRESPONDANT A UNE MOLÉCULE D'ALCALOÏDE :					
	EN SOLUTION AQUEUSE			EN SOLUTION NEUTRE		
	Hélianthine	Acide rosolique	Phtaléine	Hélianthine	Acide rosolique	Phtaléine
Ecgonine.....	Neutre	Neutre	Neutre	mol. 0.98	Neutre	mol. 1 de KOH
Benzoylecgonine ..	id.	id.	id.	0 96	id.	id.
Cocaïne...	mol. 0.98	mol. 0.98	Alcaline	1.00	id.	Neutre

L'énergie basique de la cocaïne est donc plus forte que

celle de l'ecgonine et de la benzoylecgonine, ce qui ne doit point nous étonner, puisque l'hydrogène carboxylique de cette dernière est remplacé par le radical CH^3.

CHAPITRE III

Alcaloïdes dérivés de la Quinoléine.

Quinoléine. — M. Colson[1] a neutralisé la quinoléine par l'acide chlorhydrique étendu et a observé un dégagement de chaleur égal à $6^{Cal},8$.

J'ai étudié l'alcalimétrie de ce corps en solution neutre (alcoolique, benzénique). Dans les deux cas, la quinoléine est neutre à la phénolphtaléine et à l'acide rosolique et sensiblement dosable à l'hélianthine A. Elle paraît donc moins énergique que la pyridine, qui agit sur l'acide rosolique en solution aqueuse.

Comme dérivés de la quinoléine, j'examinerai quelques alcaloïdes des quinquinas (cinchonine, cinchonidine, cinchonamine, quinine et quinidine).

Cinchonine. — La formule de constitution de la cinchonine a été longuement discutée.

Les produits d'oxydation qu'elle fournit ont démontré, sans contredit, la présence du noyau quinoléique dans une partie de la molécule. Mais la deuxième moitié de la formule a prêté aux plus nombreuses controverses.

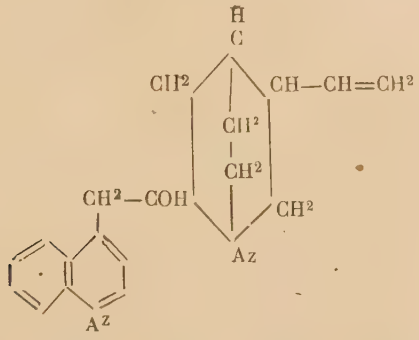
[1] Ann. phys. et chim. (6), t. XIX. p. 411.

MM. Skraup et Konigs la considèrent comme formée par le noyau pipéridique, et l'union avec le groupement quinoléique serait faite par une chaîne de deux ou trois atomes de carbone.

Néanmoins, cette hypothèse, qui suppose dans la cinchonine l'existence du groupe AzH, s'accorde peu avec le fait que c'est une base bitertiaire.

Il résulte des travaux de MM. Von Miller et Rhode que l'on doit admettre, dans la seconde moitié de la cinchonine, l'existence d'un groupement analogue, jusqu'à un certain point, avec celui qui se trouve dans la tropine et dans l'ecgonine.

Dès lors, ces auteurs, ainsi que Pictet, admettent comme formule de constitution de la cinchonine :



L'alcalimétrie semble confirmer cette opinion. En effet, si le noyau pipéridique se trouvait uni à celui de la quinoléine, l'alcaloïde devrait, en solution aqueuse, faire virer au rose la phénolphtaléine et, en solution neutre, être encore dosable au moyen de l'acide rosolique.

Or, il n'en est rien.

Dissoute dans l'eau, la cinchonine est sans action sur la phtaléine du phénol, et, en solution neutre, elle n'influe pas sur l'acide rosolique.

La cinchonine ne paraît donc pas renfermer le noyau de la pipéridine.

De plus, en solution aqueuse l'acide rosolique indique une première basicité, et l'hélianthine A, une deuxième fonction basique.

Ces réactions permettent de prévoir que la thermochimie de ce corps sera des plus intéressantes. Les chaleurs de neutralisation, mesurées avec l'eau comme dissolvant, donneront des nombres variables pour chacune des deux molécules d'acide ajoutées à une molécule d'alcaloïde. Et ce fait sera à rapprocher de celui fourni par la quinine à MM. Colson et Darzens, et que j'indiquerai plus loin.

Les mêmes chaleurs de neutralisation effectuées en milieu neutre seront, probablement, moins variables, puisque les fonctions basiques sont simplement indiquées par l'hélianthine A.

Cinchonidine. — La cinchonidine possède des propriétés alcalimétriques à peu près identiques à celles de la cinchonine. On considère d'ailleurs la cinchonidine comme un stéréoisomère de cette dernière.

Cinchonamine. — En solution hydroalcoolique, la cinchonanime agit comme les corps précédents; il en est de même en solution neutre.

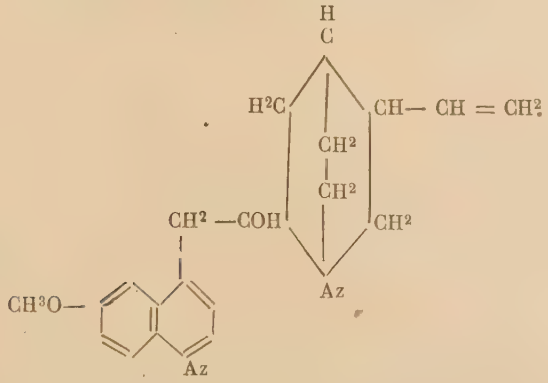
Quinine. — MM. Colson et G. Darzens [1] ont mesuré les chaleurs de neutralisation de l'acide sulfurique par une et deux molécules de quinine; ils ont conclu de leurs expériences que la quinine possède deux basicités différentes.

Si on effectue l'alcalimétrie de ce corps en solution aqueuse

[1] Loc. cit.

ou hydroalcoolique, on constate également qu'une basicité est décelée à l'acide rosolique, et l'autre à l'hélianthine A.

En solution alcoolique ou benzénique, la quinine se comporte comme la cinchonine, dont elle constitue d'ailleurs le dérivé paraméthoxylé.



Quinidine. — Stéréoisomère de la quinine, la quinidine donne lieu à des observations de même nature.

Données alcalimétriques des alcaloïdes des quinquinas que j'ai étudiés, ainsi que de la quinoléine dont ils dérivent :

CORPS EXAMINÉS	HCl CORRESPONDANT A UNE MOLÉCULE D'ALCALOÏDE :					
	EN SOLUTION AQUEUSE			EN SOLUTION NEUTRE		
	Hélianthine	Acide rosolique	Phtaléine	Hélianthine	Acide rosolique	Phtaléine
Quinoléine	mol. 0.97	Neutre	Neutre	mol. 0.97	Neutre	Neutre
Cinchonine	2.02	mol. 1.00	id.	2.00	id.	id.
Cinchonidine	Entre 1 et 2 mol.	1.00	id.	Entre 1 et 2 mol.	id.	id.
Cinchonamine	id.	1.00	id.	id.	id.	id.
Quinine	mol. 1 97	0.99	id.	mol. 2.00	id.	id.
Quinidine	Entre 1 et 2 mol.	1.01	id.	Entre 1 et 2 mol.	id.	id.

A en juger par ces données, les alcaloïdes des quinquinas possèdent deux basicités différentes ; la première, décelable en milieu aqueux à l'acide rosolique, est due au groupement que Von Miller et Rohde ont comparé à celui de la tropine ; la seconde est une fonction basique faible, due au noyau quinoléique, décelable seulement à l'hélianthine A, et encore avec peu de netteté.

CHAPITRE IV

Alcaloïdes dérivés de l'Isoquinoléine

Isoquinoléine. — De même que la quinoléine, l'isoquinoléine se conduit aux réactifs colorants comme une base faible.

Dissoute dans un milieu quelconque, elle est sans action sur l'acide rosolique, aussi bien que sur la phtaléine du phénol ; seule, l'hélianthine A la décèle comme base monovalente, c'est-à-dire que le virage se produit lorsqu'à une molécule du corps on a ajouté d'une façon très approximative une molécule d'acide chlorhydrique.

Parmi les nombreuses bases organiques dérivant de l'isoquinoléine, j'examinerai quelques alcaloïdes de l'opium.

Toutefois, ces derniers ne doivent pas tous être considérés comme des dérivés de l'isoquinoléine. Les travaux de Knorr [1], en particulier, ont démontré que la morphine, la

[1] Berichte, t. XXII, p. 1113, et t. XXVII p,. 1144.

codéine et la thébaïne renferment dans leur molécule le noyau de l'oxazine :

lequel serait condensé en ortho avec l'un des noyaux benzéniques du phénanthrène, formant ainsi un groupement ayant un azote tertiaire, comparable à celui de l'isoquinoléine.

Cette restriction faite, je réunirai dans le même groupe les alcaloïdes de l'opium, me conformant d'ailleurs, ainsi, à la classification adoptée par la plupart des ouvrages classiques.

On les divise généralement en trois groupes distincts (groupes de la morphine, de la papavérine et de la narcotine).

Dans un travail récent, sur la thermochimie de ces corps, M. Leroy les a classés par ordre d'intensité basique décroissante : codéine, morphine, thébaïne, papavérine, narcotine, narcéine.

Il a, de plus, déterminé l'action de ces alcaloïdes sur quelques réactifs colorés (hélianthine, tournesol, phtaléine et bleu Poirrier).

Au moment où j'ai eu connaissance de la thèse de M. Leroy, j'avais déjà effectué l'alcalimétrie des alcaloïdes de l'opium en solution aqueuse ou hydroalcoolique [1] et en solution neutre.

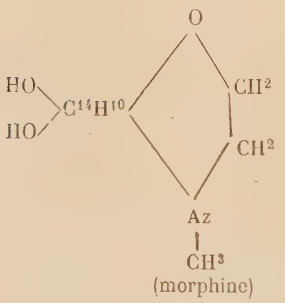
Tout en confirmant les résultats alcalimétriques publiés par cet auteur, je montrerai, par la suite du travail, qu'ils sont susceptibles d'être considérablement précisés.

J'indiquerai, en outre, que l'emploi de l'alcool absolu et,

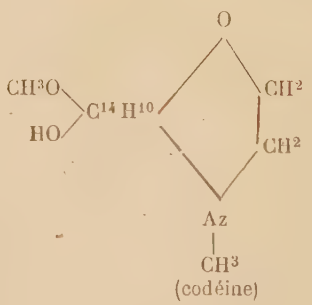
[1] Les réactions alcalimétriques, sont dans ces conditions, identiques à celles obtenues en solution aqueuse.

mieux, de l'alcool amylique ou de la benzine, comme dissolvant, loin de conduire à des résultats incorrects, comme l'indique M. Leroy, permet, au contraire, de mettre très nettement en évidence le véritable caractère basique des alcaloïdes de l'opium, ainsi que les fonctions phénolique et acide lorsqu'elles existent (morphine, narcéine). L'abaissement progressif de la basicité, depuis la codéine, base assez énergique, jusqu'à la narcéine, base très faible, où j'ai pu même caractériser une fonction acide, peut, en effet, être rendu manifeste par la simple méthode alcalimétrique.

Codéine. — La constitution de la codéine présente des relations très étroites avec celle de la morphine. Il résulte des travaux de nombreux savants, et de Grimaux [1] en particulier, que la codéine est l'éther monométhylique de la morphine et que, des deux OH que possède celle-ci, c'est l'oxhydrile phénolique qui est éthérifié. Certains de ses modes de préparation (traitement de la morphine par l'iodure de méthyle en présence de potasse caustique ou d'éthylate de sodium) et son insolubilité à peu près complète dans les alcalis semblent justifier cette manière de voir. Par suite, les formules de ces deux corps seraient :



(morphine)



(codéine)

[1] C. R., t. LXXXXII, p. 1140.

L'alcalimétrie apporte à cette hypothèse une nouvelle confirmation.

Je me contente pour le moment d'indiquer les résultats obtenus ; je les discuterai plus loin, après l'étude de la morphine.

« Une solution aqueuse de codéine, dit M. Leroy, rougit nettement la phtaléine du phénol, bleuit fortement le tournesol, et ramène au jaune l'hélianthine rougie par HCl ».

En réalité, ces réactions sont plus que qualitatives.

Si l'on examine l'action exercée par la codéine dissoute dans l'eau sur l'hélianthine A et l'acide rosolique, on constate qu'à une molécule d'alcaloïde correspond très sensiblement une molécule d'acide ; le virage de la phtaléine se produit avant la saturation réelle, et avec moins de netteté.

En solution benzénique, la codéine est parfaitement neutre à la phénolphtaléine et à l'acide rosolique, mais cependant très facilement dosable à l'orangé Poirrier n° 3.

Les chiffres résultant des données ci-dessus sont relatés plus loin, dans un tableau d'ensemble.

Morphine — J'ai déjà donné la formule de constitution de cet alcaloïde.

D'après M. Leroy, « la morphine n'a pas d'action appréciable sur la phtaléine, elle bleuit nettement le tournesol, et ramène au jaune l'hélianthine. »

La morphine, en effet, en solution aqueuse est fortement alcaline à l'acide rosolique, bien que le virage de ce réactif ne s'effectue pas d'une façon si brusque qu'avec la codéine ; mais la phénolphtaléine vire aussi nettement au rose sous l'influence de la morphine, et de plus, l'hélianthine prend la

coloration rose caractérisant un milieu acide, lorsqu'à une molécule d'alcaloïde on a ajouté une molécule d'acide chlorhydrique.

Ces faits indiquent déjà que la morphine est une base moins forte que la codéine. Ce n'est pas tout; d'après sa constitution, la morphine est un phénol monoatomique; elle se dissout dans les alcalis en formant des sels, décomposables, il est vrai, même par l'acide carbonique, mais renfermant toutefois un atome de métal monovalent pour une molécule d'alcaloïde. Et cependant, ainsi que l'indique très justement M. Leroy, le bleu Poirrier, réactif des acides faibles n'est pas influencé d'une façon sensible par une solution aqueuse de morphine. Les résultats sont tout autres si on effectue l'alcalimétrie de la morphine déshydratée en milieu neutre (dans le benzène, par exemple).

Dans ces conditions, la morphine apparaît, non seulement comme possédant une fonction basique vis-à-vis de l'hélianthine A, mais encore une fonction acide en présence de la phtaléine du phénol. L'action dissociante de l'eau n'intervient plus ici, et la propriété que possède la morphine de fournir des sels se trouve par celà même parfaitement expliquée.

Ces réactions méritent d'être comparées à celles que fournit la codéine.

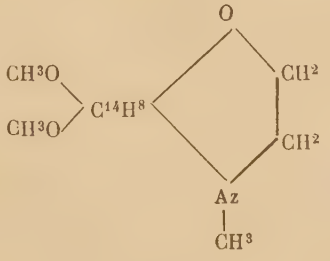
Il est évident que, si la codéine provient de l'éthérification de l'oxhydrile phénolique de la morphine par le méthyle, elle doit être, *à priori*, une base plus forte que cette dernière, le groupement CH^3 ayant saturé la fonction phénolique.

On a déjà vu que l'alcalimétrie effectuée en milieu aqueux laisse simplement soupçonner cette relation; elle est au contraire très nette en milieu benzénique; alors que la mor-

phine se conduit comme un acide à la phtaléine, la codéine est neutre vis-à-vis du même réactif.

Les réactions alcalimétriques obtenues en milieu neutre, méthode préconisée dans le présent travail, rendent donc mieux compte que celles fournies par solution dans un milieu aqueux, de la valeur relative de l'affinité chimique de la morphine et de la codéine.

Thébaïne — La thébaïne dérive d'un phénanthrène dihydrogéné, tandis que la codéine et la morphine sont des dérivés d'un phénanthrène tétrahydrogéné. A part cette différence, la constitution de ces corps se rapproche singulièrement, et, quoique la position des méthoxyles de la thébaïne ne soit pas exactement prouvée, la constitution probable de ce corps est :



Les réactions alcalimétriques de la thébaïne sont d'ailleurs comparables à celles de la codéine et de la morphine. M. Leroy indique qu'elle « se comporte vis-à-vis de la phtaléine comme la morphine, qu'elle bleuit le tournesol et jaunit l'hélianthine ».

J'ajouterai que, si la thébaïne n'agit pas sur la phtaléine d'une manière sensible, elle peut être dosée à peu près exactement en présence de l'hélianthine A, ainsi que de l'acide

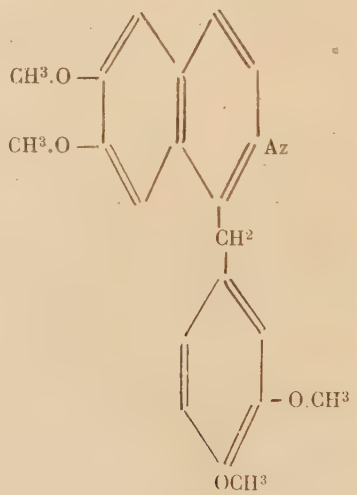
rosolique, bien que le virage de ces réactifs ne se produise pas d'une façon brusque.

En outre, alors que l'alcalimétrie effectuée soit par M. Leroy, soit par moi-même, avec une solution hydro-alcoolique de thébaïne, ne permet pas de différencier très nettement ce corps de la morphine, il n'en est pas de même en opérant en milieu neutre.

En solution benzénique, en effet, la thébaïne se conduit comme la codéine, c'est-à-dire comme un corps neutre, vis-à-vis de la phtaléine ; j'ai montré que la morphine, dans les mêmes conditions, présentait un caractère acide bien marqué.

La différence qui existe dans l'affinité chimique relative de ces deux corps est donc ainsi clairement démontrée.

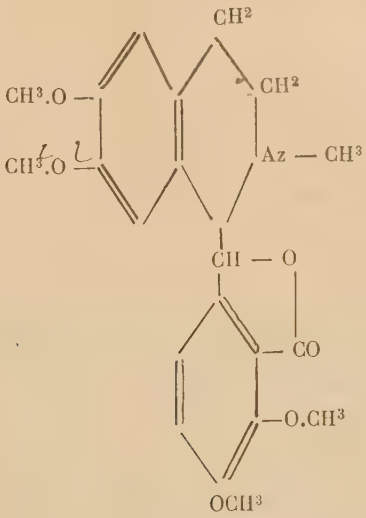
Papavérine. — La papavérine est représentée par le schéma suivant :



En milieu hydroalcoolique, la papavérine est sans action sensible sur la phtaléine, le tournesol, l'acide rosolique, et agit comme base en présence d'hélianthine A ; toutefois, le virage de cette dernière substance est un peu incertain.

En solution benzénique, elle est neutre vis-à-vis de l'acide rosolique et de la phtaléine; l'orangé Poirrier n° 3 donne les mêmes indications qu'en solution aqueuse.

Narcotine. — Ce qui vient d'être dit pour la papavérine doit être répété pour la narcotine ; elle possède des réactions alcalimétriques tout à fait comparables, et sa formule serait :

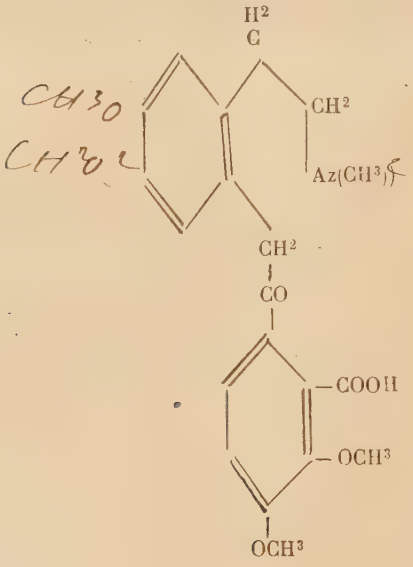


Narcéine. — Les réactions alcalimétriques de la narcéine sont des plus intéressantes.

Le travail de M. Leroy porte qu'une solution aqueuse de narcéine « est sans action sur la phtaléine et le tournesol, qu'elle ramène au jaune l'hélianthine, et qu'elle bleuit fortement le bleu Poirrier C⁴B, rougi par la potasse ».

Ces réactions sont parfaitement exactes.

Dans la narcéine, de formule :



coexistent donc à la fois une fonction basique et une fonction acide, décelables aux réactifs colorants.

Mais l'existence de ces deux fonctions peut être rendue plus évidente.

Si l'on opère, en effet, en solution dans l'alcool absolu, ou amylique (la narcéine étant insoluble dans le benzène), on constate que l'alcaloïde se comporte toujours comme une base vis à-vis de l'hélianthine A, mais aussi comme acide à la phtaléine du phénol; quant au réactif intermédiaire (acide rosolique), il vire progressivement lorsqu'on ajoute de la potasse à la solution, qui est très nettement acide à ce colorant.

Le tableau suivant réunit les données alcalimétriques déterminées :

CORPS EXAMINÉS	HCl CORRESPONDANT A UNE MOLÉCULE D'ALCALOÏDE :					
	EN SOLUTION AQUEUSE OU HYDRO-ALCOOLIQUE			EN SOLUTION NEUTRE		
	Hélianthine	Acide rosolique	Phtaléine	Hélianthine	Acide rosolique	Phtaléine
	mol.	mol.		mol.		
Codéine	0 99	0.98	Alcaline	1.00	Neutre	Neutre
Morphine.....	1.00	0.96	id.	1.00	id.	0mol.93 de KOH
Thébaïne	1.01	0.96	Neutre	1.00	id.	Neutre
Papavérine.....	1.02	Neutre	id.	1.01	id.	id.
Narcotine	1.02	id.	id.	1.02	id.	id.
Narcéine.....	1.02	id.	id.	1.00	Acide	0mol.99 de KOH

Il résulte de ces valeurs 1° que les alcaloïdes de l'opium sont, dans le tableau précédent, classés d'après l'abaissement progressif de la basicité : la codéine, la morphine et la thébaïne formant un groupe à propriétés basiques plus prononcées que celui qui est constitué par la papavérine, la narcotine et la narcéine ; 2° que l'alcalimétrie de tous ces corps devient des plus intéressantes en opérant avec un dissolvant neutre, puisqu'elle permet de montrer, par l'emploi de réactifs colorants appropriés, la coexistence de deux fonctions différentes (basique et acide ou phénolique) dans la même base végétale.

CHAPITRE V

Alcaloïdes renfermant probablement le noyau pyridique dans un état de condensation encore inconnu.

Mes recherches dans ce groupe ont porté sur l'aconitine, la vératrine, la strychnine et la brucine. Voici les résultats alcalimétriques obtenus :

CORPS EXAMINÉS	HCl CORRESPONDANT A UNE MOLÉCULE D'ALCALOÏDE :					
	EN SOLUTION AQUEUSE OU HYDRO-ALCOOLIQUE			EN SOLUTION NEUTRE		
	Hélianthine	Acide rosolique	Phtaléine	Hélianthine	Acide rosolique	Phtaléine
	mol.	mol.		mol.		
Aconitine	1.01	0.89	Alcaline	1.01	Neutre	Neutre
Vératrine	1.01	Alcaline	id.	1.01	id.	id.
Strychnine	1.02	id.	id.	1 03	id.	id.
Brucine.....	1.01	id.	id.	1.02	id.	id.

D'après ces données, il est évident que la fonction basique de ces alcaloïdes est peu énergique, puisque, à part l'aconitine qui paraît posséder une intensité basique légèrement supérieure à celle de ses voisins, ils ne sont tous dosés qu'à l'hélianthine A seulement, réactif des bases faibles.

La constitution de ces corps n'est pas d'ailleurs complètement établie. On suppose qu'ils renferment très probablement le noyau pyridique, mais dans un état de condensation encore inconnu.

CHAPITRE VI

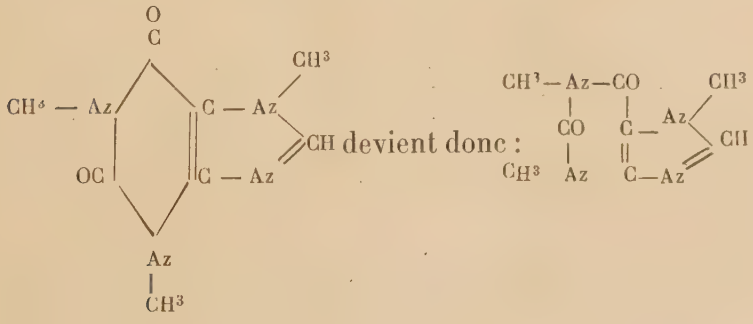
Alcaloïdes dérivés de la purine

Il y a encore quelques mois, on réunissait dans le groupe de la xanthine un certain nombre d'alcaloïdes intéressant au plus haut degré les sciences médico-pharmaceutiques (caféine, théobromine, théophylline, guanine, etc.).

Grâce aux remarquables travaux de Fischer (1881 à 1884), les formules de ces corps, dérivées de celle de la xanthine, avaient fait admettre par l'auteur l'existence d'un noyau hypothétique commun, la purine, que des efforts multiples n'avaient cependant pas permis d'isoler.

Tout récemment[1] l'illustre savant allemand a obtenu et étudié ce noyau, jusqu'ici simplement présumé, la purine, et par cela même, a remanié profondément un chapitre de la chimie.

Le seul alcaloïde que j'étudierai dans le groupe de la purine est la caféine. Sa formule :



[1] Berichte ; tom. XXXII, pag. 475.

Au point de vue alcalimétrique, la caféine cristallisée, c'est-à-dire contenant une molécule d'eau de cristallisation, se conduit comme un corps neutre aux réactifs, que l'on opère en solution aqueuse ou en solution neutre. Il est à présumer que les chaleurs de neutralisation effectuées avec ce corps seront nulles ou très peu élevées.

Cependant, si l'on opère l'alcalimétrie de la caféine *déshydratée*, et en solution benzénique, on constate qu'elle est nettement alcaline à l'hélianthine A, réactif des bases faibles, bien que le virage ne permette pas un dosage, même approximatif.

Privée de l'eau de cristallisation, la caféine possède donc une énergie basique qui sera, à n'en pas douter, décelable au calorimètre.

Ces réactions m'ont permis ds faire quelques observations intéressant plus spécialement le domaine de la pharmacie.

Puisque une molécule d'eau de cristallisation est suffisante pour influencer les phénomènes alcalimétriques, il ne faut point s'étonner de l'instabilité des sels de caféine. En effet, le chlorhydrate et le bromhydrate de caféine, que j'ai plus spécialement étudiés et qui cristallisent avec deux molécules d'eau, sont très instables et se décomposent non seulement par la chaleur ou par l'eau mais encore au contact de l'alcool. Dissous même dans l'alcool amylique, ils font effervescence avec le carbonate de magnésie pulvérisé, preuve évidente que l'acide halogéné est mis en liberté [1].

On serait donc tenté de croire que ces sels de caféine,

[1] Une solution de bromhydrate de caféine cristallisé, dans l'alcool amylique, met d'ailleurs du brome en liberté, sous l'influence d'un bromate (bromate de potassium, par exemple).

bien que parfaitement cristallisés, ne sont que de simples combinaisons moléculaires dont les éléments (acide et caféine) jouiraient de leurs propriétés particulières respectives.

Il n'en est rien cependant ; les chlorhydrate et bromhydrate de caféine sont nettement définis ; traités par certains dissolvants de la caféine, la benzine ou le chloroforme, par exemple, ils se dissolvent très peu dans ces véhicules, alors que la solubilité de la caféine, elle-même, est considérable.

Quoique les solutions de caféine cristallisée n'influent pas sur les réactifs colorants, cet alcaloïde n'en possède pas moins une certaine énergie basique, mise en évidence d'une part par la stabilité de ses sels dans certains milieux, et d'autre part, par l'alcalimétrie en solution benzénique ou chloroformique effectuée avec un produit parfaitement anhydre.

CONCLUSIONS

Deux idées générales ressortent nettement des phénomènes alcalimétriques que je viens de développer :

1° Bien que respectivement comparables entre eux, les résultats obtenus en solution aqueuse et en milieu neutre diffèrent sensiblement.

Les divergences que l'on observe sont dues surtout à l'action dissociante exercée par les dissolvants, action qui varie suivant le liquide employé (eau, alcool, etc.) ;

2° La comparaison des nombres trouvés par l'alcalimétrie effectuée en liquide neutre rend seule bien compte de l'énergie basique relative des alcaloïdes étudiés, en même temps qu'elle permet de déceler les diverses fonctions qui peuvent exister dans un même corps.

Voici maintenant, résumées, les observations particulières se rapportant aux divers chapitres de ce travail :

I.— 1° La pyridine est une base moins énergique que son dérivé hexahydrogéné, la pipéridine. Le noyau pipéridique agit, en effet, sur la phtaléine du phénol lorsqu'on opère en milieu aqueux, et sur l'acide rosolique en milieu neutre, ce que ne fait pas le noyau pyridique, dans les mêmes conditions ;

2° La conicine et la conhydrine possèdent une affinité chimique comparable à celle de la pipéridine.

3° Il existe dans la spartéine deux basicités différentes

et inégales (fait analogue à celui qui a déjà été signalé pour la nicotine) ; la formule de constitution, d'après les données alcalimétriques, doit renfermer le noyau pipéridique et non pyridique ; ce noyau pipéridique ne paraît pas uni à un noyau pyridique.

4° La pipérine ou pipérate de pipéridine est une base neutre aux réactifs ;

5° Les alcaloïdes ci-dessus forment un groupe dérivant de la pipéridine, caractérisé par une intensité basique supérieure à celle de la nicotine et de la pilocarpine, alcaloïdes à noyau pyridique.

II.— 1° La tropine est une base forte agissant sur les réactifs comme la pipéridine ;

2° L'alcalimétrie en milieu neutre montre une diminution de la basicité dans l'atropine et l'hyoscyamine, ces corps étant comparés à la tropanine. Alors que dans ce milieu neutre la tropanine possède une fonction basique à l'acide rosolique, l'atropine et l'hyoscyamine sont neutres à ce réactif.

3° Le même procédé permet de constater l'existence simultanée des fonctions acide (au moyen de la phtaléine) et basique (au moyen de l'hélianthine) de l'ecgonine et de la benzoylecgonine et de mettre en évidence l'alcalinité plus forte de la cocaïne, faits qui concordent avec les formules de constitution admises pour ces corps.

III. — 1° Les alcaloïdes des quinquinas possèdent deux énergies basiques différentes, comparables à celles déjà trouvées thermochimiquement pour la quinine.

2° Le noyau pipéridique ne se trouve pas dans la molécule de ces alcaloïdes (puisqu'ils sont neutres en solution aqueuse

à la phénolphtaléine et en solution neutre à l'acide rosolique).

IV. — 1° D'accord avec les données termochimiques, l'alcalimétrie permet de classer les principaux alcaloïdes de l'opium par ordre d'intensité basique décroissante, depuis la codéine jusqu'à la narcéine.

2° En présence de certains indicateurs colorés, ces corps peuvent être très approximativement dosés.

3° En milieu neutre, l'emploi de la phénolphtaléine permet de déceler la fonction phénolique de la morphine et le carboxyle de la narcéine.

V. — Les alcaloïdes des aconits, des vératres, des strychnos sont des bases peu énergiques n'influençant guère que l'hélianthine A.

VI. — Enfin, mes expériences confirment l'instabilité des sels de caféine, en présence de certains dissolvants et montrent que la fonction basique de l'alcaloïde anhydre est décelable en milieu neutre.

Ainsi que j'ai déjà eu l'occasion de le faire observer dans l'exposé de ces recherches, des expériences calorimétriques sont déjà en cours pour vérifier les résultats signalés par la méthode alcalimétrique.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 1er Juin 1901
Le Recteur,
A. BENOIST.

Vu :
Montpellier, le 31 Mai 1901
Le Directeur,
G. MASSOL.